

世界知的所有権機関

国際事務局

PCT

特許協力条約に基づ



WO 9604252A1

(51) 国際特許分類6

C07D 235/14, 263/56, 277/64, A01N

43/52, 43/76, 43/78

A1

(43) 国際公開日

1996年2月15日(15.02.96)

(21) 国際出願番号

PCT/JP95/00981

(22) 国際出願日

1995年5月23日(23.05.95)

(30) 優先権データ

特願平6/202762

1994年8月3日(03.08.94)

JP

特願平6/283961

1994年10月25日(25.10.94)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

クミアイ化学工業株式会社

(KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.)(JP/JP)

イハラケミカル工業株式会社

(IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.)(JP/JP)

〒110 東京都台東区池之端一丁目4番26号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)

柴田 卓(SHIBATA, Masaru)(JP/JP)

杉山和彦(SUGIYAMA, Kazuhiko)(JP/JP)

米倉範久(YONEKURA, Norihisa)(JP/JP)

〒437-12 静岡県磐田郡福田町塩新田408番地の1

株式会社 ケイ・アイ研究所内 Shizuoka, (JP)

境 潤悦(SAKAI, Junetsu)(JP/JP)

〒439 静岡県小笠郡菊川町加茂1809番地 Shizuoka, (JP)

小嶋芳幸(KOJIMA, Yoshiyuki)(JP/JP)

〒436 静岡県掛川市高御所69番地 Shizuoka, (JP)

林 茂(HAYASHI, Shigeru)(JP/JP)

〒437-16 静岡県小笠郡浜岡町新野970番地の1 Shizuoka, (JP)

(74) 代理人

弁理士 志賀正武, 外(SHIGA, Masatake et al.)

〒169 東京都新宿区高田馬場三丁目23番3号

ORビル Tokyo, (JP)

(81) 指定国

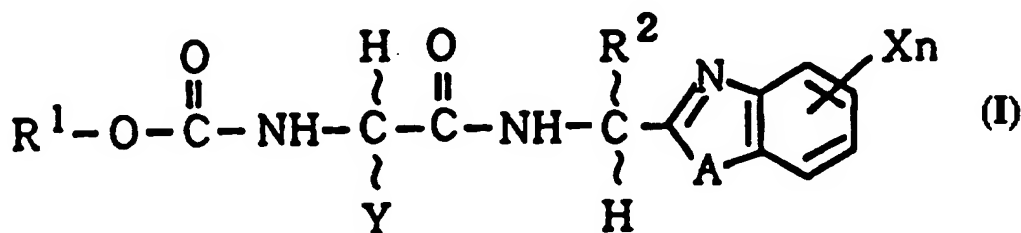
AU, BR, CA, CN, HU, KR, PL, RO, RU, UA, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title : AMINO ACID AMIDE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AGROHORTICULTURAL FUNGICIDE, AND FUNGICIDAL METHOD

(54) 発明の名称 アミノ酸アミド誘導体、その製造法、農園芸用殺菌剤及び殺菌方法

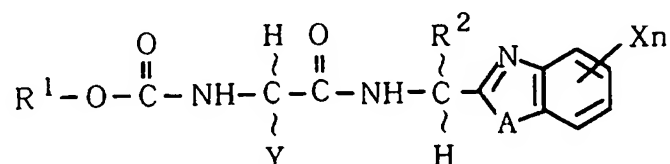


(57) Abstract

An amino acid amide derivative represented by general formula (I), an agrohorticultural fungicide containing the derivative as the active ingredient, and a fungicidal method using the fungicide against destructive fungi. In formula (I), R¹ represents C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl or phenyl; R² represents hydrogen or methyl; X represents halogen, methyl or methoxy; Y represents C₁-C₆ alkyl; A represents oxygen or sulfur; and n represents an integer of 0, 1 to 3. The derivative has a potent control effect against disease damages, particularly plague and downy mildew.

(57) 要約

一般式



(式中、 R^1 は、C 1～6 アルキル基、C 3～8 シクロアルキル基又はフェニル基を示し、 R^2 は水素原子又はメチル基を示し、X はハロゲン原子、メチル基又はメトキシ基を示し、Y は C 1～6 アルキル基を示し、A は酸素原子又は硫黄原子を示し、n は 0 又は 1～3 の整数を示す。) で表されるアミノ酸アミド誘導体、これを有効成分として含有する農園芸用殺菌剤及びこれの有効量を使用する農園芸用有害菌の殺菌方法に関する。

本発明は、作物に悪影響を及ぼすことなく、植物病害、特に疫病及びべと病に対して高い防除効果を有するアミノ酸アミド誘導体及びその用途を提供する。

情報としての用途のみ

PCT に基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁に PCT 加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー			TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	LJ	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		

明 細 書

アミノ酸アミド誘導体、その製造法、農園芸用殺菌剤及び殺菌方法

〔技術分野〕

本発明は、文献未記載の新規化合物であるアミノ酸アミド誘導体、その製造法、これを有効成分として含有する農園芸用殺菌剤及び殺菌方法に関するものである。

〔背景技術〕

これまで、 N^1 - [1 - (2 - フラニル) エチル] - N^2 - フェノキシカルボニル - L - バリンアミド等のアミノ酸アミド誘導体が有害生物防除剤として有用であることが知られている（特開平 3 - 1 5 3 6 5 7 号公報明細書）。また、 N^1 - [1 - (2 - ベンゾ [b] チエニル) エチル] - N^2 - ベンジルオキシカルボニル - L - バリンアミド、 N^2 - t e r t - ブトキシカルボニル - N^1 - [1 - (3 - クロロ - 2 - ベンゾフラニル) エチル] - L - バリンアミド等のアミノ酸アミド誘導体が殺菌剤として有用であることが知られている（ヨーロッパ特許 5 8 7 1 1 0 号公報明細書）。

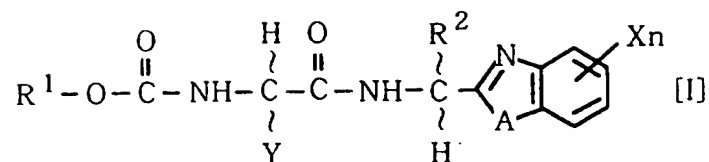
一方、殺菌剤は、使用を繰り返していると薬剤に対する耐性菌が出現し十分な殺菌活性を示さなくなることがあり、また環境問題から、低濃度で効率良く有害菌を防除できる新しい殺菌剤が求められている。

〔発明の開示〕

本発明者らは、従来、知られた殺菌剤に優る殺菌活性を有する薬剤を開発するために種々のアミノ酸アミド誘導体を合成し、その生理活性について検討したところ、アミン部分にベンゾチアゾール環、ベンゾオキサゾール環又はベンゾイミダゾール環を結合する本発明化合物が、低薬量で幅広い殺菌スペクトラムを有し、特にトマト疫病、ジャガイモ疫病、ブドウべと病、キュウリべと病に対し優れた殺菌活性を有するとともに、有用作物に対してなんら害を及ぼさないことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

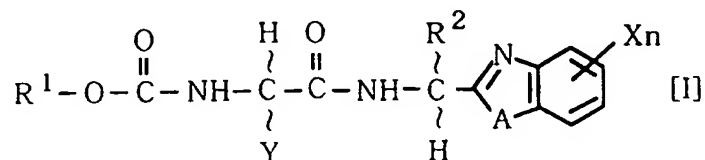
(1) 一般式



[式中、 R^1 は、C1～6アルキル基、C3～8シクロアルキル基、フェニル基（該基は、同一又は相異なり、ハロゲン原子で1ヶ所以上置換されていてもよい。）又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子又はメチル基を示し、Xは、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、メチルチオ基、シアノ基又はトリフルオロメチル基を示し、Yは、C1～6アルキル基を示し、Aは、酸素原子、硫黄原子又は基 $>NR^3$ （ R^3 は、水素原子、C1～6アルキル基、C1～6アルコキシメチル基又はアシル基を示す。）を示し、nは、0又は1～3の整数を示す。]

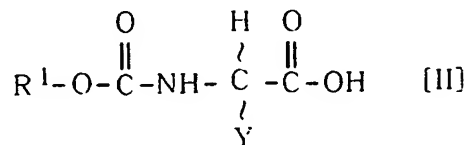
で表されるアミノ酸アミド誘導体、

(2) 一般式



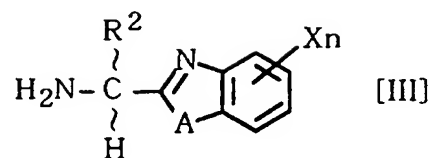
(式中、 R^1 、 R^2 、X、Y、A及びnは、前記と同じ意味を示す。)で表されるアミノ酸アミド誘導体の製造法において、

一般式



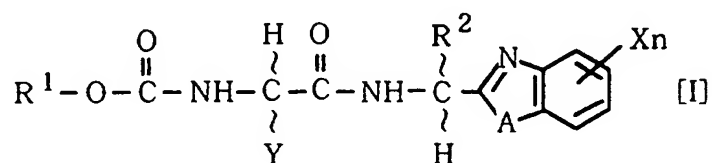
(式中、 R^1 及びYは、前記と同じ意味を示す。)で表されるアミノ酸アミド誘導体又はそのカルボキシル基が活性化された誘導体を、要すれば触媒及び/又は塩基の存在下に、

一般式

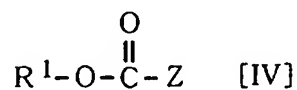


(式中、 R^2 、X、A及びnは、前記と同じ意味を示す。) で表されるアミン類と反応させる製造法、

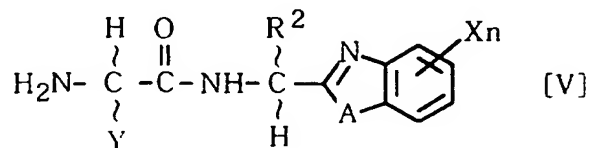
(3) 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 、X、Y、A及びnは、前記と同じ意味を示す。) で表されるアミノ酸アミド誘導体の製造法において、
一般式



(式中、Zはハロゲン原子又は基 $\text{R}^1\text{O}(\text{C}(\text{O})\text{O}-$ を示し、 R^1 は前記と同じ意味を示す。) で表される化合物を、要すれば塩基の存在下に、
一般式



(式中、 R^2 、X、Y、A及びnは、前記と同じ意味を示す。) で表されるアミン類又はその塩酸塩等の無機酸塩若しくはトシル酸塩等の有機酸塩と反応させる製造法及び

(4) これらのアミノ酸アミド誘導体を有効成分として含有する農園芸用殺菌剤である。

(5) これらのアミノ酸アミド誘導体の殺菌有効量を使用する農園芸用有害菌の殺菌方法である。

尚、本明細書において用いられる用語の定義を以下に示す。

アルキル基とは、炭素数が1～6の直鎖又は分岐鎖を有するアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等を挙げることができる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を示す。

シクロアルキル基とは、炭素数3～8のシクロアルキル基を示し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等を挙げることができる。

アルコキシメチル基とは、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖を有するアルコキシメチル基を示し、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、イソブトキシメチル基、sec-ブトキシメチル基等を挙げることができる。

アシル基とは、アセチル基、ベンゾイル基等を示す。

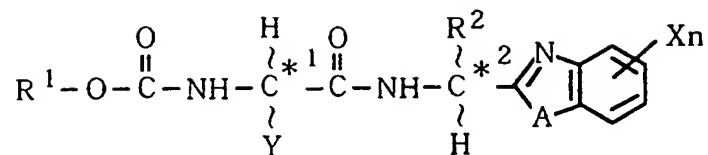
一般式〔I〕で表される本発明化合物は、分子内に1又は2個の不斉炭素原子を有しており、これらの化合物は、適切な方法で分割できる。種々のジアステレオマー及びエナンチオマーが存在し、純粋な個々のジアステレオマー、エナンチオマー及びそれらの混合物も本発明化合物に含まれる。


一般式〔I〕において、好ましい化合物としては、 R^1 が炭素数2～6の直鎖又は分岐鎖を有するアルキル基若しくはフェニル基で、 R^2 が水素原子又はメチル基で、Xがハロゲン原子で、Yがイソプロピル基で、Aが硫黄原子で、nが0又は1であり、アミノ酸がL体である化合物を挙げることができる。特に好ましい化合物は、 $N^1 - [(R) - 1 - (6 - \text{フルオロ} - 2 - \text{ベンゾチアゾリル}) \text{エチル}] - N^2 - \text{イソプロポキシカルボニル} - \text{L} - \text{バリンアミド}$ である。

次に、一般式〔I〕で表される本発明化合物の代表例を第1表に示すが、本発






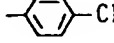
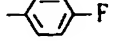
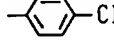
明は、これらに限られるものではない。また、化合物番号は、以後の記載において参照される。

第1表


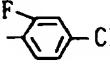







化合物 番 号	R ¹	R ²	Y	A	X n	物性值 融 点 (°C)
1	C ₃ H ₇ -i	H	C ₃ H ₇ -i	S	H	190-191
2	C ₃ H ₇ -i	H	C ₃ H ₇ -i	S	6-F	
3	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	4-F	186-189
4	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-F	167-168
5	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	7-F	
6	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-Cl	194-195
7	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	4-Cl	188-190
8	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	7-Cl	
9	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-CH ₃	190-192
10	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-OCH ₃	205-207
11	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	5, 6-(CH ₃) ₂	
12	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	5-CH ₃	
13	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NH	5-F	105-108
14	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NH	5-CH ₃	110-112
15	C ₄ H ₉ -t	H	C ₃ H ₇ -i	S	H	133-134
16	C ₄ H ₉ -t	H	C ₃ H ₇ -i	S	6-F	
17	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-F	128-129
18	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-CH ₃	122-124
19	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-OCH ₃	145-147
20	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	5, 6-(CH ₃) ₂	
21	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-Cl	133-134
22	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	4-Cl	110-112
23	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	5-CH ₃	
24	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NH	5-F	207-208
25	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NH	5-CH ₃	114-116
26	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NC(O)CH ₃	H	140-142
27	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NC(O)- 	H	58-60



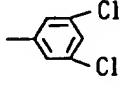



第1表 (つづき)

化合物 番 号	R ¹	R ²	Y	A	X _n	物性値 融 点 (°C)
28	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	187-189 180-184 66- 67
29	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	
30	C ₃ H ₇ -n	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	H	
31	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	
32	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	
33	C ₄ H ₉ -n	H	C ₃ H ₇ -i	S	H	
34	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	
35	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	
36	C ₅ H ₁₁ -n	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	
37	C ₆ H ₁₃ -n	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	4-SCH ₃	
38	C ₆ H ₁₃ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	
39		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	
40		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	H	
41		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	4-Cl	
42		H	C ₃ H ₇ -i	S	H	
43		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	
44		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	
45		CH ₃	C ₄ H ₉ -s	S	H	
46		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	







第1表 (つづき)

化合物 番 号	R ¹	R ²	Y	A	X n	物性値 融 点 (°C)
47		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	177-179
48		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	5-CH ₃	
49	C ₄ H ₉ -t	H	C ₃ H ₇ -i	O	5-SCH ₃	
50		H	C ₃ H ₇ -i	S	6-OCH ₃	
51	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₂ H ₅	O	H	
52	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₂ H ₅	S	H	
53		CH ₃	C ₂ H ₅	S	H	
54	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₄ H ₉ -s	S	H	
55	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₄ H ₉ -s	S	H	
56		CH ₃	C ₄ H ₉ -s	S	H	
57	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	H	212-214
58	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	H	
59		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	H	
60	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NH	4-OCH ₃	217-219
61	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NH	H	
62	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NH	H	
63		CH ₃	C ₄ H ₉ -s	NH	H	

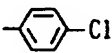






第1表 (つづき)

化合物 番 号	R ¹	R ²	Y	A	X n	物性値 融 点 (°C)
64	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-CH ₃	H	214-215
65	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-CH ₃	H	142-144
66		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-CH ₃	H	
67	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-C ₂ H ₅	H	
68	C ₄ H ₉ -t	H	C ₄ H ₉ -s	N-C ₂ H ₅	H	
69		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-C ₂ H ₅	4-SCH ₃	
70	C ₃ H ₇ -i	H	C ₃ H ₇ -i	N-C ₃ H ₇ -n	H	
71	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-C ₃ H ₇ -n	H	162-165
72		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-C ₃ H ₇ -n	H	
73	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-C ₃ H ₇ -i	H	
74	C ₄ H ₉ -t	H	C ₃ H ₇ -i	N-C ₃ H ₇ -i	5-F	
75		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-C ₃ H ₇ -i	H	
76	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-CH ₂ OCH ₃	6-Cl	
77	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-CH ₂ OCH ₃	H	152-154
78		H	C ₄ H ₉ -s	N-CH ₂ OCH ₃	H	
79	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-CH ₂ OC ₂ H ₅	H	
80	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-CH ₂ OC ₂ H ₅	6-CH ₃	
81		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-CH ₂ OC ₂ H ₅	H	

第1表 (つづき)

化合物 番 号	R ¹	R ²	Y	A	X n	物性値 融 点 (°C)
82		H	C ₃ H ₇ -i	N-COCH ₃	H	
83		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	N-COCH ₃	4-OCH ₃	
84	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	4-F	
85		CH ₃	C ₄ H ₉ -s	O	4-F	
86	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	5-F	
87	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	5-F	
88		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-F	
89	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	5-Cl	181-183
90	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	5-Cl	111-112
91		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	5-Cl	178-180
92	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	5-Cl	
93	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	5-Cl	
94		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	5-Cl	
95	C ₃ H ₇ -i	H	C ₄ H ₉ -s	S	6-Br	
96	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-Br	
97	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	5-CN	
98	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-CN	

第1表 (つづき)

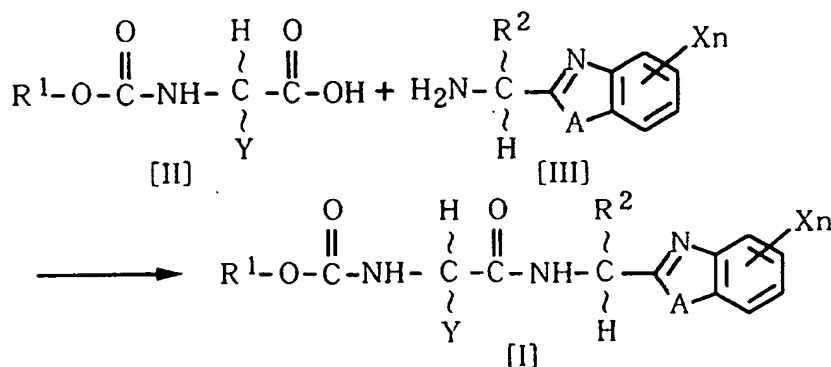
化合物 番 号	R ¹	R ²	Y	A	X n	物性値 融 点 (°C)
99		H	C ₃ H ₇ -i	O	6-Br	
100	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	4-CH ₃	
101		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	4-CH ₃	
102		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-CH ₃	
103	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	O	5-OCH ₃	
104	C ₄ H ₉ -t	H	C ₃ H ₇ -i	S	5-OCH ₃	
105		CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	5-OCH ₃	
106	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₄ H ₉ -s	S	6-SCH ₃	
107	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-SCH ₃	
108		H	C ₃ H ₇ -i	O	6-SCH ₃	
109	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	5-CF ₃	115-120
110	-CH ₂ - 	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	169-174
111	-CH ₂ - 	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	H	160-165
112	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-Cl	198-200
113	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	S	6-Cl	128-131
114	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NH	5-Cl	112-115
115	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NH	5-Cl	206-209
116	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NC ₃ H ₇ -n	H	207-209
117	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	NCH ₂ OCH ₃	H	182-184

第1表において、化合物のアミノ酸部 (*¹) の立体配置は、化合物35のみ

D L体であり、それ以外の化合物はL体である。また、他の不斉炭素(*²)の立体配置は、化合物3~4、化合物6~12、化合物17~21、化合物23、化合物32、化合物111は、R体であり、化合物5、化合物13~14、化合物22、化合物24~31、化合物34~41、化合物43~48、化合物51~67、化合物69、化合物71~73、化合物75~77、化合物79~81、化合物83~94、化合物96~98、化合物100~103、化合物105~107、化合物109~110、化合物112~117は、RS体である。

次に、一般式 [I] で示される本発明化合物の製造法を説明する。

製造法A



(式中、R¹、R²、X、Y、A及びnは、前記と同じ意味を示す。)

本発明化合物 [I] は、一般式 [II] で表されるアミノ酸誘導体又はそのカルボキシル基が活性化された誘導体を、要すれば触媒及び／又は塩基の存在下に、一般式 [III] で表されるアミン類と反応させることにより製造することができる。

この反応において、一般式 [II] で表されるアミノ酸誘導体のカルボキシル基が活性化された誘導体としては、例えば酸塩化物等の酸ハロゲン化物、一般式 [II] で表されるアミノ酸誘導体2分子が脱水縮合した酸無水物、一般式 [II] で表されるアミノ酸誘導体と他の酸やO-アルキル炭酸等とで構成される混合酸無水物、p-ニトロフェニルエステル、2-テトラヒドロピラニルエステル及び2-ピリジルエステル等の活性化されたエステル類等を挙げることができる。

また、この反応は、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-

カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムクロリド等の縮合剤を用いて行うこともできる。

この反応は通常、溶媒中で行なわれる。使用できる溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればよく、例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル等の酢酸エステル類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類、更にはジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、スルホラン等の非プロトン性極性溶媒及びこれらから選択される溶媒を組み合わせた混合溶媒を用いることができる。

塩基としては、この型の反応に一般的に用いられる全てが使用できる。例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類、更にはトリエチルアミン、トリメチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、N-メチルピペリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン(DBN)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン(DBU)等の有機塩基等があげられ、好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルピペリジン等の第三級アミン類が挙げられる。

触媒としては、例えば、4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応温度は、-75℃～100℃の範囲、好ましくは-60℃～40℃の範囲において行われる。反応時間は、1～20時間が好ましい。

次に、この製造に使用する原料化合物の製造法を説明する。

まず、一般式[II]で表される化合物は、例えば、L-バリンと二炭酸ジ

(tert-ブチル)とを炭酸水素ナトリウム存在下に反応させることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリンとして製造することができる。また、DL-バリンとカルボベンゾキシクロリドとを炭酸水素ナトリウム存在下に反応させることにより、N-ベンジルオキシカルボニル-DL-バリンとして製造することができる。これらは、すでに知られた方法である〔メトーデン・デル・オルガニッシェン・ヘミー (Methoden der Organischen Chemie)、第15巻、第2号、第2頁；ゲオルグ・チーメ・フェルラク・スツッツガルト (Georg Thieme Verlag Stuttgart) (1974年)；ケミストリー・オブ・ジ・アミノ・アシッズ (Chemistry of the Amino Acids)、第2巻、第891頁；ジョン・ウイリー・アンド・サンズ、ニューヨーク (John Wiley & Sons, N. Y.) (1964年)；ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (Journal of the American Chemical Society)、第79巻、第4686頁 (1957年)〕。

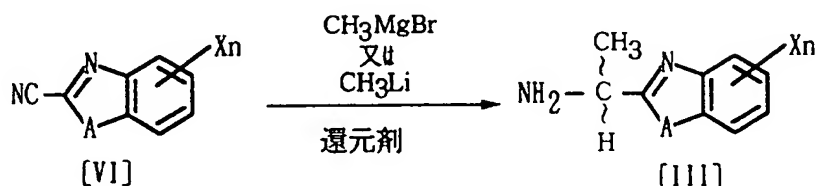
また、このアミノ酸誘導体のカルボキシル基が活性化された原料化合物のうち、例えば、混合酸無水物は、一般式 [II] で表されるアミノ酸誘導体と塩化ピバロイルとを有機塩基類存在下に反応させることにより製造することができる。p-ニトロフェニルエステルは、一般式 [II] で表されるアミノ酸誘導体とp-ニトロフェノールとを縮合剤存在下に反応させることにより製造することができる。

これらは、すでに知られた方法である〔メトーデン・デル・オルガニッシェン・ヘミー (Methoden der Organischen Chemie)、第15巻、第2号、第2頁；ゲオルグ・チーメ・フェルラク・スツッツガルト (Georg Thieme Verlag Stuttgart) (1974年)；ヘミッシェ・ベリヒテ (Chemische Berichte)、第38巻、第605頁 (1905年)；ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (Journal of the American Chemical

Society)、第74巻、第676頁(1952年);ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(Journal of the American Chemical Society)、第86巻、第1839頁(1964年)]。

また、一般式 [III] で表される縮合ヘテロ環誘導体は、例えば、次の反応式に従って製造することができる。

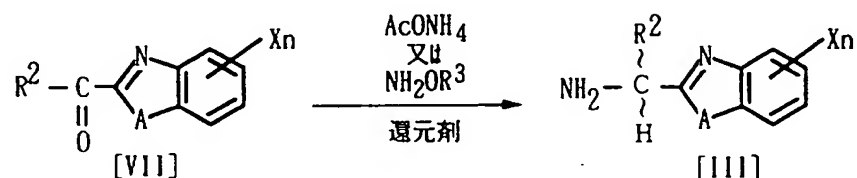
原料製造法 A



(式中、X、A及びnは前記と同じ意味を示す。)

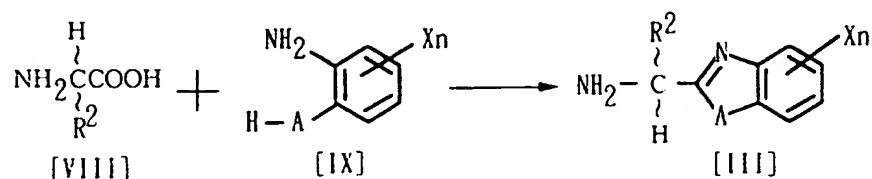
また、化合物 [III] は、次の反応式に従って製造することができる。

原料製造法 B



(式中、 R^2 、X、A及びnは、前記と同じ意味を示し、 R^3 は、水素原子又はアルキル基を示し、Acは、アセチル基を示す。)

原料製造法 C

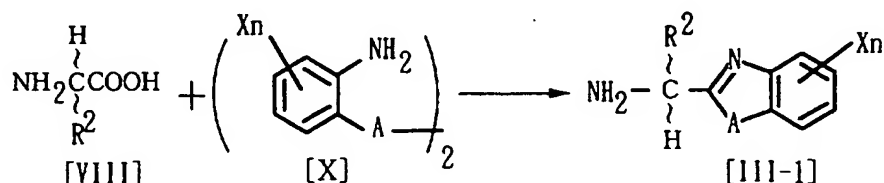


(式中、 R^2 、X、A及びnは、前記と同じ意味を示す。)

一般式 [III] で示される化合物は、一般式 [VIII] で表されるアミノ酸のアミノ基が保護された化合物又はそのカルボキシル基が活性化された化合物を、要すれば触媒及び／又は塩基の存在下に、一般式 [IX] で表されるアニリン類と反

応させ、次に、アミノ酸のアミノ保護基を除去することにより製造することもできる。この除去は、広く知られた方法、例えば、接触還元法や液体フッ化水素、スルホン酸類、塩化水素、臭化水素、ギ酸等の酸で処理する方法が利用できる。

原料製造法D



(式中、 R^2 、X及びnは、前記と同じ意味を示し、Aは、硫黄原子を示す。)

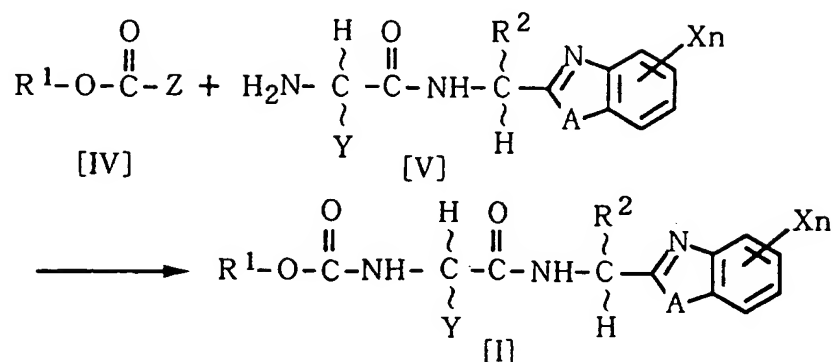
一般式 [III-1] で示される化合物は、一般式 [VIII] で表されるアミノ酸のアミノ基が保護された化合物又はそのカルボキシル基が活性化された化合物を、要すれば触媒及び／又は塩基の存在下、一般式 [X] で表されるアミノフェニルジスルフィド類と反応させ、次に還元剤を用いて還元し、更にアミノ酸のアミノ保護基を除去することにより製造することもできる。この除去は、広く知られた方法、例えば、接触還元法や液体フッ化水素、スルホン酸類、塩化水素、臭化水素、ギ酸等の酸で処理する方法が利用できる。

これらの原料製造法において、一般式 [VIII] で表されるアミノ酸のアミノ保護基としては、例えば、tert-ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基等のウレタン型保護基、ホルミル基又はフタロイル基等のアシル型保護基及びトリフェニルメチル基等のアルキル型保護基等が挙げられる。

一方、カルボキシル基が活性化された化合物としては、例えば、酸塩化物等の酸ハロゲン化物、一般式 [VIII] で表されるアミノ酸の誘導体2分子が脱水縮合した酸無水物、一般式 [VIII] で表されるアミノ酸の誘導体と他の酸やO-アルキル炭酸等とで構成される混合酸無水物、p-ニトロフェニルエステル、2-テトラヒドロピラニルエステル、2-ピリジルエステル等の活性化されたエステル類等が挙げられる。

また、原料製造法C及びDの反応は、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムクロリド等の縮合剤を用いて行うこともできる。

製造法 B



{式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 A 及び n は、前記と同じ意味を示し、 Z は、ハロゲン原子または基 $R^1OC(O)O-$ を示す。}

本発明化合物〔I〕は、一般式〔IV〕で表される化合物を、要すれば塩基の存在下に、一般式〔V〕で表されるアミン類又はその塩酸塩等の無機酸塩若しくはトシル酸塩等の有機酸塩と反応させることにより製造することができる。

この反応は通常、溶媒中で行なわれる。使用できる溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればよく、例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル等の酢酸エステル類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、スルホラン等の非プロトン性極性溶媒、水及びこれらから選択される溶媒を組み合わせた混合溶媒を用いることができる。

塩基としては、この型の反応に一般的に用いられる全てが使用できる。例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類、更には、トリエチルアミン、トリメチルアミン、N, N-ジ

メチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N-メチルピペリジン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン (DBU) 等の有機塩基等が挙げら、好ましくは、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N-メチルピペリジン等の第三級アミン類が挙げられる。

反応温度は、-20℃～100℃の範囲であり、-20℃～40℃の範囲が好ましい。反応時間は、30分～20時間が好ましい。

次に、この製造に使用する原料化合物の製造法を説明する。

一般式 [V] で表される縮合ヘテロ環誘導体は、例えば、製造法Aの方法で合成された化合物 [I] のカルバミン酸エステル類を、アミノ酸のアミノ保護基を除去する一般的に知られた方法、例えば、接触還元法や液体フッ化水素、スルホン酸類、塩化水素、臭化水素、ギ酸等の酸で処理することにより製造することができる。

また、一般式 [IV] で表される化合物は、例えば、相当するアルコール類又はフェノール類とホスゲンより製造することができる。

次に、一般式 [III] で表される原料化合物の製造例を説明する。

参考例1 (R, S)-1-(5-フルオロ-2-ベンゾイミダゾリル) エチルアミンの製造

2-アセチル-5-フルオロベンゾイミダゾール 31.4 g をメタノール 500 ml に溶解し、これに酢酸アンモニウム 135.8 g 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 7.8 g を加え、室温下 15 時間攪拌した。この反応液を減圧下に濃縮後、濃塩酸で酸性としジエチルエーテルで抽出した。得られた水層を 5% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物 6.2 g (収率 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$; (CDCl₃, δ)

1.57 (3H, d)

4.39 (1H, q)

5. 10 (3H, bs)

7. 08~7. 52 (3H, m)

参考例2 (R)-1-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンの製造

N-tert-ブトキシカルボニル-D-アラニン20.5gをテトラヒドロフラン200mlに溶解し、これにN, N'-カルボニルジイミダゾール18.4gを少しずつ加え、室温下30分間攪拌した。この反応液に2-アミノ-3-クロロチオフェノール16.5gを加え、3時間還流した。反応終了後、反応液を氷水中に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、ついで無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-tert-ブトキシカルボニル-1-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン16.8gを得た(融点95~96℃)。更に、この得られた結晶10gをジクロロメタン50mlに溶解し、室温下に塩化水素ガスを3時間吹き込んだ。反応終了後、この反応液を水で抽出した。得られた水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、ついで無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物5.7g(収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$; (CDCl_3 , δ)

1. 60 (3H, d)

1. 89 (2H, s)

4. 55 (1H, q)

7. 17~7. 76 (3H, m)

参考例3 (R)-1-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンの製造

N-tert-ブトキシカルボニル-D-アラニン12.8gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、これにN, N'-カルボニルジイミダゾール11.

5 gを少しずつ加え、30分間攪拌した。この反応液に2-アミノ-5-メチルフェニルジスルフィド8.9 gを加え、3時間還流した。反応終了後、反応液を氷水中に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、ついで無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。次に、得られた2-[N-(N'-tert-ブトキシカルボニル-D-アラニル)]アミノ-5-メチルフェニルジスルフィドを未精製のままテトラヒドロフラン100 mlに溶解し、水素化リチウムアルミニウム1.2 gを少しずつ加え、室温下に15時間攪拌した。この反応液を10%塩酸中に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-N-tert-ブトキシカルボニル-1-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン3 gを得た(融点101~104℃)。更に、この得られた結晶をジクロロメタン30 mlに溶解し、室温下に塩化水素ガスを3時間吹き込んだ。反応終了後、この反応液を減圧下に溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物1.3 g(収率11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$; (CDCl_3 , δ)

1.59 (3H, d)

1.90 (2H, s)

2.42 (3H, s)

4.45 (1H, q)

7.05~7.90 (3H, m)

次に、一般式〔V〕で表される原料化合物の製造例を説明する。

参考例4 N^1 -[(R)-1-(2-ベンゾチアゾリル)エチル]-L-バリンアミドの製造

N^2 -tert-ブトキシカルボニル- N^1 -[(R)-1-(2-ベンゾチアゾリル)エチル]-L-バリンアミド0.6 gをジクロロメタン20 mlに溶

解し、室温下に塩化水素ガスを1時間吹き込んだ。反応終了後、反応液に水50mlを加え激しく攪拌した。水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し、目的物0.44g（収率100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$; (CDCl_3 , δ)

0.93	(6H, t)
1.59	(2H, s)
1.69	(3H, d)
2.33	(1H, m)
3.28	(1H, d)
5.49	(1H, dq)
7.16~8.03	(4H, m)
8.13	(1H, bs)

〔発明を実施するための最良の形態〕

次に、本発明化合物の製造法を具体的に説明する。

製造例1 $\text{N}^1 - [(\text{R}) - 1 - (6\text{-フルオロ}-2\text{-ベンゾチアゾリル}) \text{エチル}] - \text{N}^2 - \text{イソプロポキシカルボニル}-\text{L}-\text{バリンアミド}$ (化合物番号4) の製造

ジクロロメタン25mlにN-イソプロポキシカルボニル-L-バリン0.8gを溶解し、N-メチルピペリジン0.4gを -20°C で加え、この温度で10分間攪拌した。次に、この混合物へクロロギ酸イソブチル0.6gを -20°C で加え、 $-20^\circ\text{C} \sim -10^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。この反応液へ $(\text{R}) - 1 - (6\text{-フルオロ}-2\text{-ベンゾチアゾリル}) \text{エチルアミン}$ 0.8gを -60°C で加えた後、冷媒を除き室温になるまで攪拌した。反応終了後、反応液を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末の目的物0.95g（収率63%）を得た。

製造例2 $\text{N}^1 - [(\text{R}) - 1 - (4\text{-クロロ}-2\text{-ベンゾチアゾリル}) \text{エチル}] - \text{N}^2 - \text{イソプロポキシカルボニル}-\text{L}-\text{バリンアミド}$ (化合物番号5) の製造

ル] -N²-イソプロポキシカルボニル-L-バリンアミド (化合物番号7) の製造

ジクロロメタン50mlにN-イソプロポキシカルボニル-L-バリン0.96gを溶解し、N-メチルピペリジン0.5gを-20℃で加え、この温度で10分間攪拌した。次に、この混合物へクロロギ酸イソブチル0.6gを-20℃で加え、この温度で30分間攪拌した。この反応液へ(R)-1-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン1.0gを-60℃で加えた後、冷媒を除き室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応液を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色粉末の目的物0.35g (収率19%)を得た。

製造例3 N²-tert-ブトキシカルボニル-N¹-[(R)-1-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)エチル]-L-バリンアミド (化合物番号21) の製造

ジクロロメタン50mlにN-tert-ブトキシカルボニル-L-バリン0.8gを溶解し、N-メチルピペリジン0.37gを-20℃で加え、この温度で10分間攪拌した。次に、この混合物へクロロギ酸イソブチル0.51gを-20℃で加え、この温度で30分間攪拌した。この反応液へ(R)-1-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン0.8gを-60℃で加えた後、冷媒を除き室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応液を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣の粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色プリズム状結晶の目的物1.3g (収率87%)を得た。

製造例4 N²-tert-ブトキシカルボニル-N¹-[1-(5-フルオロ-2-ベンゾイミダゾリル)エチル]-L-バリンアミド (化合物番号24) の製造

ジクロロメタン100mlにN-tert-ブトキシカルボニル-L-バリン

2. 4 gを溶解し、N-メチルピペリジン1. 1 gを -20°C で加え、この温度で10分間攪拌した。次に、この混合物へクロロギ酸イソブチル1. 5 gを -20°C で加え、この温度で30分間攪拌した。この反応液へ1-(5-フルオロ-2-ベンゾイミダゾリル)エチルアミン2. 0 gを -60°C で加えた後、冷媒を除き室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応液を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣の粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色針状結晶の目的物2. 5 g (収率60%)を得た。

製造例5 N^1 -[1-(2-ベンゾチアゾリル)エチル]- N^2 -イソプロポキシカルボニル-L-バリンアミド (化合物番号31) の製造

ジクロロメタン40 mlにN-イソプロポキシカルボニル-L-バリン0. 6 gを溶解し、N-メチルピペリジン0. 3 gを -20°C で加え、この温度で10分間攪拌した。次に、この混合物へクロロギ酸イソブチル0. 4 gを -40°C で加え、 -40°C ~ -15°C で1時間攪拌した。この反応液へ1-(2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン0. 5 gを -60°C で加えた後、冷媒を除き室温になるまで攪拌した。反応終了後、反応液に水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末の目的物0. 6 g (収率59%)を得た。

製造例6 N^1 -[1-(2-ベンゾオキサゾリル)エチル]- N^2 -イソプロポキシカルボニル-L-バリンアミド (化合物番号57) の製造

ジクロロメタン30 mlにN-イソプロポキシカルボニル-L-バリン0. 6 gを溶解し、N-メチルピペリジン0. 3 gを -20°C で加え、この温度で15分間攪拌した。次に、この混合物へクロロギ酸イソブチル0. 4 gを -30°C で加え、 -30°C ~ -20°C で30分間攪拌した。この反応液へ1-(2-ベンゾオキサゾリル)エチルアミン0. 5 gを -50°C で加えた後、冷媒を除き室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末の目的物 0.4 g (収率 39%) を得た。

製造例 7 $N^1 - [(R) - 1 - (2 - \text{ベンゾチアゾリル}) \text{エチル}] - N^2 - \text{イソプロポキシカルボニル} - L - \text{バリンアミド}$ (化合物番号 32) の製造

ジクロロメタン 25 ml に $N - \text{イソプロポキシカルボニル} - L - \text{バリン}$ 1.5 g を溶解し、 $N - \text{メチルピペリジン}$ 0.7 g を -20°C で加え、この温度で 10 分間攪拌した。次に、この混合物へクロロギ酸イソブチル 1.0 g を -40°C で加え、 $-40^\circ\text{C} \sim -15^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌した。この反応液へ $(R) - 1 - (2 - \text{ベンゾチアゾリル}) \text{エチルアミン}$ 1.3 g を -60°C で加えた後、冷媒を除き室温になるまで攪拌した。反応終了後、反応液を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末の目的物 0.5 g (収率 19%) を得た。

製造例 8 $N^1 - [1 - (5 - \text{クロロ} - 2 - \text{ベンゾチアゾリル}) \text{エチル}] - N^2 - \text{フェノキシカルボニル} - L - \text{バリンアミド}$ (化合物番号 91) の製造

ジクロロメタン 30 ml に $N^1 - [1 - (5 - \text{クロロ} - 2 - \text{ベンゾチアゾリル}) \text{エチル}] - L - \text{バリンアミド塩酸塩}$ 0.4 g を溶解し、 $N - \text{メチルピペリジン}$ 0.24 g を -50°C で加え、この温度で 10 分間攪拌した。次に、この混合物へクロロギ酸フェニル 0.19 g を -50°C で加えた後、冷媒を除き室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末の目的物 0.35 g (収率 70%) を得た。

製造例 9 $N^2 - \text{tert} - \text{ブトキシカルボニル} - N^1 - [1 - (1 - \text{メチル} - 2 - \text{ベンゾイミダゾリル}) \text{エチル}] - L - \text{バリンアミド}$ (化合物番号 65) の製造

ジクロロメタン 40 ml に N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリン 0.41 g を溶解し、N-メチルピペリジン 0.19 g を -20°C で加え、この温度で 10 分間攪拌した。次に、この混合物へクロロギ酸イソブチル 0.26 g を -40°C で加え、 $-40^{\circ}\text{C} \sim -15^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。この反応液へ 1-(1-メチル-2-ベンゾイミダゾリル)エチルアミン 0.33 g を -60°C で加えた後、冷媒を除き室温になるまで攪拌した。反応終了後、反応液を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末の目的物 0.53 g (収率 76%) を得た。

本発明の農園芸用殺菌剤は、一般式 [I] で示されるアミノ酸アミド誘導体を有効成分として含有してなる。本発明化合物を農園芸用殺菌剤として使用する場合には、そのまま使用しても良いが、その目的に応じて有効成分を適当な剤型に製剤して用いることが好ましい。通常は、有効成分を不活性な液体または固体の担体で希釈し、必要に応じて界面活性剤、その他をこれに加え、粉剤、水和剤、乳剤、粒剤等の製剤形態にして使用できる。

有効成分の配合割合は必要に応じ適宜選ばれるが、粉剤及び粒剤とする場合は 0.1~20% (重量)、また乳剤及び水和剤とする場合は 5~80% (重量) が適当である。

好適な担体としては、例えば、タルク、ベントナイト、クレー、カオリン、珪藻土、ホワイトカーボン、バーミキュライト、消石灰、珪砂、硫酸、尿素等の固体担体、イソプロピルアルコール、キシレン、シクロヘキサノン、メチルナフタレン等の液体担体等が挙げられる。

界面活性剤及び分散剤としては、例えば、ジナフチルメタンジスルホン酸塩、アルコール硫酸エステル塩、アルキルアリールスルホン酸塩、リグニンスルホン酸塩、ポリオキシエチレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリールエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノアルキレート等が挙げられる。

補助剤としては、カルボキシメチルセルロース等が挙げられる。

これらの製剤した本発明の農園芸用殺菌剤は、適宜な濃度に希釈して散布するか、または直接施用する。

本発明の農園芸用殺菌剤の施用量は、使用される化合物の種類、対象病害、発生傾向、被害の程度、環境条件、使用する剤型などによって変動する。例えば粉剤及び粒剤のようにそのまま使用する場合には、有効成分で10アール当り0.1g～5kg、好ましくは1g～1kgの範囲から適宜選ぶのがよい。また、乳剤及び水和剤のように液状で使用する場合には、0.1ppm～5,000ppm、好ましくは1～1,000ppmの範囲から適宜選ぶのがよい。

本発明の農園芸用殺菌剤は種子処理、茎葉散布、土壌施用または水面施用等により使用することができる。これにより、藻菌類 (Oomycetes)、子囊菌類 (Ascomycetes)、不完全菌類 (Deuteromycetes)、担子菌類 (Basidiomycetes) に属する菌及びその他の病原菌に起因する植物病を防除できる。

次に、具体的な菌名を挙げるがこれのみに限定されるものではない。ファイトフトラ (Phytophthora) 属、例えばトマト疫病菌 (Phytophthora infestans)、プラズモパラ (Plasmopara) 属、例えばブドウべと病菌 (Plasmopara viticola)、シュウドペロノスポラ (Pseudoperonospora) 属、例えばキュウリべと病菌 (Pseudoperonospora cubensis)。

更に、本発明の化合物は、必要に応じて他の殺菌剤、殺虫剤、除草剤、植物生長調節剤、肥料等と混用してもよい。

次に、本発明の農園芸用殺菌剤の代表的な製剤例を挙げて製剤方法を具体的に説明する。以下の説明において%は重量百分率を示す。

製剤例1 粉剤

化合物(1) 2%、珪藻土5%及びクレー 93%を均一に混合粉碎して粉剤とした。

製剤例2 水和剤

化合物(9) 50%、珪藻土45%、ジナフチルメタンジスルホン酸ナトリウム2%及びリグニンスルホン酸ナトリウム3%を均一に混合粉碎して水和剤とした。

製剤例 3 乳剤

化合物 (18) 30%、シクロヘキサノン 20%、ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル 11%、アルキルベンゼンスルホン酸カルシウム 4% 及びメチルナフタレン 35% を均一に溶解して乳剤とした。

製剤例 4 粒剤

化合物 (26) 5%、ラウリルアルコール硫酸エステルナトリウム塩 2%、リグニンスルホン酸ナトリウム 5%、カルボキシメチルセルロース 2% 及びクレー 86% を均一に混合粉碎する。この混合物に水 20% を加えて練合し、押出式造粒機を用いて 14~32 メッシュの粒状に加工したのち、乾燥して粒剤とした。

〔発明の効果〕

本発明の農園芸用殺菌剤は、トマト疫病、ジャガイモ疫病、ブドウべと病、キュウリべと病に対して極めて高い予防的効果を有している。また、本発明の農園芸用殺菌剤は、病原菌が植物体に侵入した後に処理することによる治療的にも優れた防除効果を発揮する。

一方、本発明の農園芸用殺菌剤は、作物に薬害を与えることがなく、浸透移行性、残効性、耐雨性に優れるという特徴をも併せ持っている。

次に、本発明の農園芸用殺菌剤の奏する効果を試験例を挙げて具体的に説明する。尚、試験には、ヨーロッパ特許 587110 号公報明細書に記載されている化合物を比較薬剤として使用した。

比較薬剤 A : N^2 -tert-ブトキシカルボニル- N^1 -[1-(1,3-ジメチル-2-インドリル)エチル]-L-バリンアミド

比較薬剤 B : N^2 -tert-ブトキシカルボニル- N^1 -[1-(3-メチル-2-インドリル)エチル]-L-バリンアミド

比較薬剤 C : N^2 -ベンジルオキシカルボニル- N^1 -[1-(5-クロロ-1-メチル-2-インドリル)エチル]-L-バリンアミド

比較薬剤 D : N^2 -tert-ブトキシカルボニル- N^1 -[1-(5-クロロ-3-メチル-2-ベンゾ [b] チエニル)エチル]-L-バリンアミド

比較薬剤 E : N^1 -[1-(2-ベンゾ [b] チエニル)エチル]- N^2 -ベン

ジロキシカルボニル-L-バリンアミド

比較薬剤F : N^2 -tert-ブトキシカルボニル- N^1 -[1-(3-クロロ-2-ベンゾフラニル)エチル]-L-バリンアミド

比較薬剤G : N^1 -[1-(5-クロロ-2-ベンゾフラニル)エチル]- N^2 -メトキシカルボニル-L-バリンアミド

試験例1 トマト疫病予防効果試験

直径12cmの素焼鉢各々にトマト苗（品種：ポンテローザ）を1本ずつ移植し、温室内で育成させた。トマト苗の複葉が6～7葉に展開した頃、製剤例2に準じて調製した水和剤を有効成分で500ppmになるように水で希釈し、1鉢当たり20mlを散布した。このトマト苗に付着した薬液を乾かした後、トマト疫病菌（*Phytophthora infestans*）の遊走子懸濁液を噴霧接種し、22℃の温室内に静置した。接種4日後に各小葉の発病面積を調査した。

第2表の基準により発病度を評価し、この発病度とその該当する葉数から下記の計算式により被害度を求め、更に下記の計算式により防除価を求めた。結果を第3表に示した。

第2表

発病度	発病面積
0	発病を認めず
1	5%未満
2	5%以上33.3%未満
3	33.3%以上66.6%未満
4	66.6%以上

$$\text{被害度 (\%)} = \frac{\Sigma (\text{発病度} \times \text{該当葉数})}{\text{調査葉数} \times 4} \times 100$$

$$\text{防除価 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{処理区の被害度}}{\text{無処理区の被害度}} \right) \times 100$$

第3表

化合物 番 号	防除価 (%)	化合物 番 号	防除価 (%)	化合物 番 号	防除価 (%)
1	100	21	100	112	100
4	100	22	100	113	100
6	100	24	100	114	100
7	100	31	100	115	100
9	100	32	100	比較A	0
10	100	34	100	比較B	0
13	100	61	100	比較C	0
15	100	62	100	比較D	15
17	100	89	100	比較E	0
18	100	90	100	比較F	0
19	100	111	100	比較G	25

試験例2 ブドウべと病予防効果試験

直径12cmの素焼鉢に挿し木し育成したブドウ苗（品種：巨峰）を剪定し、温室内で育成させた。ブドウ苗の4～5葉が展開した頃、製剤例2に準じて調製した水和剤を有効成分で500ppmになるように水で希釈し、1鉢当たり20mlを散布した。このブドウ苗に付着した薬液を乾かした後、ブドウべと病菌（*Plasmopara viticola*）の分生孢子懸濁液を噴霧接種し、22℃の温室内に24時間静置した。その後、このブドウ苗を温室内に移し発病させ、接種7日後に再び22℃の温室内に24時間静置し、分生孢子を形成させた。各葉の分生孢子の形成された発病面積を調査した。

第2表の基準により発病度を評価し、この発病度とその該当する葉数から前記計算式により被害度を求め、更に前記計算式により防除価を求めた。結果を第4表に示した。

第4表

化合物 番 号	防除価 (%)	化合物 番 号	防除価 (%)	化合物 番 号	防除価 (%)
1	100	21	100	112	100
4	100	22	100	113	100
6	100	24	100	114	100
7	100	31	100	115	100
9	100	32	100	比較A	0
10	100	34	100	比較B	0
13	100	61	100	比較C	0
15	100	62	100	比較D	12
17	100	89	100	比較E	0
18	100	90	100	比較F	0
19	100	111	100	比較G	18

試験例3 キュウリべと病予防効果試験

9 cm × 9 cmの塩化ビニル製鉢各々にキュウリ種子（品種：相模半白）を10粒ずつ播種し、温室内で7日間育成させた。子葉が展開したキュウリ幼苗に、製剤例2に準じて調製した水和剤を有効成分で500 ppmになるように水で希釈し、1鉢当たり10 mlを散布した。このキュウリ幼苗に付着した葉液を乾かした後、キュウリべと病菌（*Pseudoperonospora cubensis*）の分生孢子懸濁液を噴霧接種し、22℃の湿室内に24時間静置した。その後、このキュウリ幼苗を温室内に移し、接種7日後に鉢全体の発病面積を調査した。

第5表の基準により評価した結果を第6表に示した。

第5表

評 価	発病面積
A	発病を認めず
B	25%未満
C	25%以上50%未満
D	50%以上

第6表

化合物 番 号	評 価	化合物 番 号	評 価	化合物 番 号	評 価
1	A	21	A	111	A
4	A	22	A	112	A
6	A	24	A	113	A
7	A	25	A	114	A
9	A	31	A	115	A
10	A	32	A	比較A	D
13	A	34	A	比較B	D
14	A	61	A	比較C	D
15	A	62	A	比較D	D
17	A	64	A	比較E	D
18	A	89	A	比較F	D
19	A	90	A	比較G	D

試験例4 キュウリべと病治療効果試験

9 cm × 9 cmの塩化ビニル製鉢各々にキュウリ種子（品種：相模半白）を10粒ずつ播種し、温室内で7日間育成させた。子葉が展開したキュウリ幼苗に、キュウリべと病菌（*Pseudoperonospora cubensis*）の分生孢子懸濁液を噴霧接種し、22℃の湿室内に24時間静置した。その後、このキュウリ幼苗を22℃の湿室から出し、キュウリ幼苗に付着している水滴を乾かした。製剤例2に準じて調製した水和剤を有効成分で500 ppmになるように水で希釈し、1鉢当たり10 mlを散布した。その後、温室内に移し、接種7日後に鉢全体の発病面積を調査した。

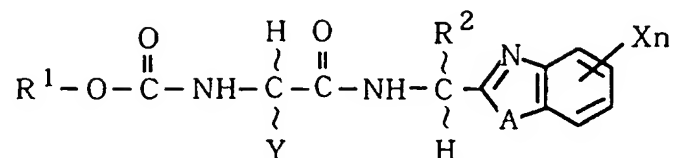
第5表の基準により評価した結果を第7表に示した。

第7表

化合物 番 号	評 価	化合物 番 号	評 価	化合物 番 号	評 価
1	A	19	A	112	A
4	A	21	A	113	A
6	A	22	A	114	A
7	A	24	A	115	A
9	A	25	A	比較A	D
10	A	31	A	比較B	D
13	A	32	A	比較C	D
14	A	34	A	比較D	D
15	A	61	A	比較E	D
17	A	62	A	比較F	D
18	A	89	A	比較G	D

請求の範囲

1. 一般式



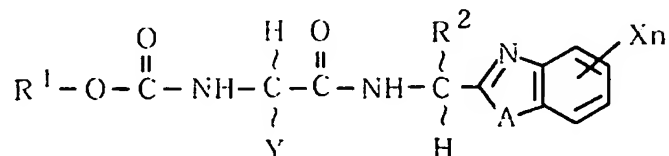
[式中、 R^1 は、C 1～6アルキル基、C 3～8シクロアルキル基、フェニル基（該基は、同一又は相異なり、ハロゲン原子で1ヶ所以上置換されていてもよい。）又はベンジル基を示し、 R^2 は、水素原子又はメチル基を示し、Xは、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、メチルチオ基、シアノ基又はトリフルオロメチル基を示し、Yは、C 1～6アルキル基を示し、Aは、酸素原子、硫黄原子又は基 $>NR^3$ （ R^3 は、水素原子、C 1～6アルキル基、C 1～6アルコキシメチル基又はアシル基を示す。）を示し、nは、0又は1～3の整数を示す。]

で表されるアミノ酸アミド誘導体。

2. 第1項において、 R^1 がC 1～6アルキル基であり、 R^2 が水素原子又はメチル基であり、Xがハロゲン原子、メチル基又はメトキシ基であり、YがC 1～6アルキル基であり、Aが酸素原子、硫黄原子又は基 $>NR^3$ （ R^3 は、水素原子又はアシル基を示す。）であり、nが0又は1～3の整数であるアミノ酸アミド誘導体。

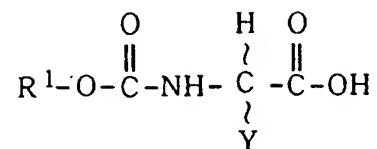
3. 第1項において、 R^1 がイソプロピル基であり、 R^2 がメチル基であり、Xがフッ素原子であり、Yがイソプロピル基であり、Aが硫黄原子であり、nが1であるアミノ酸アミド誘導体。

4. 一般式



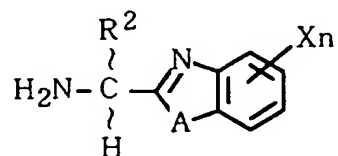
（式中、 R^1 、 R^2 、X、Y、A及びnは、第1項と同じ意味を示す。）で表されるアミノ酸アミド誘導体の製造法において、

一般式



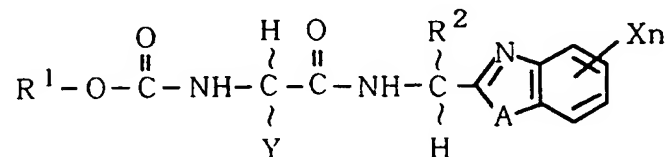
(式中、 R^1 及び Y は、第 1 項と同じ意味を示す。) で表されるアミノ酸アミド誘導体又はそのカルボキシル基が活性化された誘導体を、要すれば触媒及び／又は塩基の存在下に、

一般式



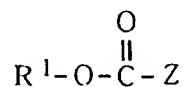
(式中、 R^2 、X、A 及び n は、第 1 項と同じ意味を示す。) で表されるアミン類と反応させる製造法。

5. 一般式



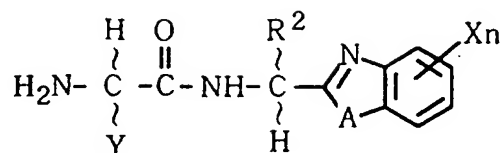
(式中、 R^1 、 R^2 、X、Y、A 及び n は、第 1 項と同じ意味を示す。) で表されるアミノ酸アミド誘導体の製造法において、

一般式



(式中、Z はハロゲン原子又は基 $\text{R}^1 \text{OC}(\text{O})\text{O}-$ を示し、 R^1 は第 1 項と同じ意味を示す。) で表される化合物を、要すれば塩基の存在下に、

一般式



(式中、 R^2 、X、Y、A及びnは、第1項と同じ意味を示す。)で表されるアミン類又はその塩酸塩等の無機酸塩若しくはトシル酸塩等の有機酸塩と反応させる製造法。

6. 第1項、第2項又は第3項に記載のアミノ酸アミド誘導体を有効成分として含有する農園芸用殺菌剤。

7. 第1項、第2項又は第3項に記載のアミノ酸アミド誘導体の殺菌有効量を使用する農園芸用有害菌の殺菌方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00981

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07D235/14, 263/56, 277/64, A01N43/52, 43/76, 43/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07D235/14, 263/56, 277/64, A01N43/52, 43/76, 43/78

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 337714, A (MERCK & CO. INC.), April 11, 1989 (11. 04. 89) (Family: none)	1 - 5
Y	JP, 5-140063, A (Suntory Ltd.), June 8, 1993 (08. 06. 93) & EP, 543310, A	1 - 5
Y	Agric. Biol. Chem. (1977), Vol. 41, No. 5, pages 811-18	1 - 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 29, 1995 (29. 06. 95)

Date of mailing of the international search report

July 18, 1995 (18. 07. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D235/14, 263/56, 277/64,
A01N43/52, 43/76, 43/78

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D235/14, 263/56, 277/64,
A01N43/52, 43/76, 43/78

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 337714, A (MERCK & CO. INC.), 11. 4月. 1989 (11. 04. 89) (ファミリーなし)	1-5
Y	JP, 5-140063, A (サントリー株式会社), 8. 6月. 1993 (08. 06. 93) & EP, 543310, A	1-5
Y	Agric. Biol. Chem (1977), vol. 41, No. 5, pages 811-18	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 06. 95

国際調査報告の発送日

18.07.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4 C 7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線

3452